

Aus der Städt. Frauenklinik und Hebammenlehranstalt

Berlin-Neukölln

(Ärztlicher Direktor: Dr. E. Jung),

Arbeitsgruppe für perinatale Klinik und Forschung

(Leiter: Priv. Doz. Dr. E. Saling)

SAUERSTOFFDISSOZIATIONSKURVEN IM FOETALEN BLUT BEI HOCHGRADIGEN AZIDOLEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Raguse

aus Berlin

1967

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Städt. Frauenklinik und Hebammenlehranstalt

Berlin-Neukölln

(Ärztlicher Direktor: Dr. E. Jung),

Arbeitsgruppe für perinatale Klinik und Forschung

(Leiter: Priv. Doz. Dr. E. Saling)

SAUERSTOFFDISSOZIATIONSKURVEN IM FOETALEN BLUT BEI HOCHGRADIGEN AZIDOLEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Raguse

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Erich S a l l i n g
Korreferent: Professor Dr. med. Herbert L a x



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

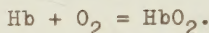
Promoviert am: 20.11.1967

Plan der Arbeit und Inhaltsverzeichnis:

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Aufgabenstellung	2
2. Eigene Untersuchungen	5
A) Meßmethoden	8
a) pH-Messung	8
b) pO_2 -Messung	9
c) Sauerstoffsättigungsmessung	11
B) Ergebnisse	12
3. Diskussion	16
4. Zusammenfassung	19
5. Schrifttum	20
6. Lebenslauf	24

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Das Hämoglobin hat die Eigenschaft, mit Sauerstoff eine lockere dissoziabale Verbindung einzugehen. Dieser Vorgang ist vom Partialdruck des Sauerstoffes abhängig. Die Reaktion zwischen dem Blutfarbstoff und dem Sauerstoff kann in der folgenden vereinfachten Gleichung ausgedrückt werden:



Will man die S-förmig gekrümmte Sauerstoff-Dissoziationskurve erhalten, muß man ein bestimmtes Blut nacheinander mit verschiedenen Sauerstoffspannungen ins Gleichgewicht bringen. Dabei muß jeweils der Gehalt an HbO_2 bestimmt werden. Bei hohem Druck ($p\text{O}_2$) ist fast alles Hämoglobin mit Sauerstoff verbunden, bei niedrigem nur wenig. Für die Aufstellung derartiger Kurven wird der gemessene Sauerstoffgehalt (nach Abzug des physikalisch gelösten O_2) in Prozent O_2 -Sättigung ausgedrückt.

Sauerstoff-Dissoziationskurven des normalen Erwachsenenblutes sind seit langem bekannt (BARCROFT) und in vielen Physiologiebüchern (REIN, LANDOIS-ROSEMAN) abgebildet.

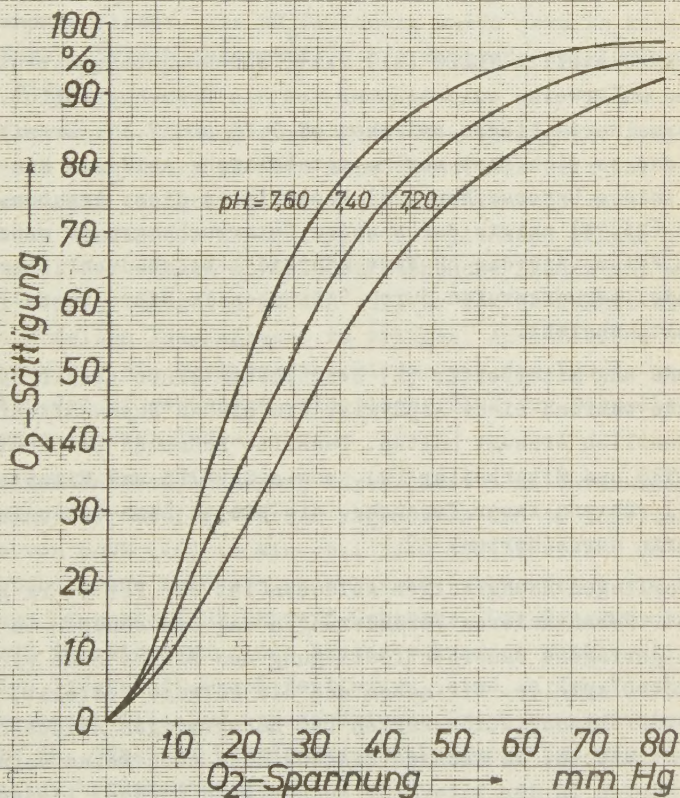
Der Einfluß der H^+ -Ionenkonzentration (Azidität) auf Form und Lage der Kurven ist in Abb. 1 dargestellt. Mit steigender Wasserstoffionenkonzentration (a. bei zunehmender CO_2 -Spannung, b. bei Anhäufung von nichtflüchtigen Säuren wie z.B. der Milchsäure) verschiebt sich die Kurve nach unten und rechts. Die Temperatur hat ebenfalls einen Einfluß auf die Form der O_2 -Bindungskurve. Da aber die Temperatur im menschlichen Körper im allgemeinen nur wenig von 37°C abweicht, ist diese Temperaturlage für den klinischen Bereich am meisten interessant.

Die Sauerstoffdissoziationskurve des fetalen Blutes ist gegenüber der des Erwachsenenblutes nach links verschoben. Der Grund dafür liegt in unterschiedlichen chemischen und physikalischen Blutverhältnissen. Die Erythrozyten sind während des intrauterinen Lebens größer als im postnatalen.

Abb. 1: Sauerstoffbindungskurve des Blutes

Ordinate: Prozentuale O_2 -Sättigung des Hb für verschied. pH-Werte

Abscisse: O_2 -Druck des Blutes in mm Hg



Entnommen aus: Rossier, Bühlmann, Wiesinger: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958

Das Hb des Feten hat eine andere chemische Struktur und die Erythrozyten eine höhere Affinität zum Sauerstoff. Da der Fetus in einem sauerstoffarmen Milieu lebt (HASELHORST 11), und leichter in einen O_2 -Mangelzustand geraten kann, muß eine Sonderstellung des fetalen Blutes gegenüber dem Erwachsenenblut gegeben sein.

Sauerstoffbindungskurven des normalen fetalen Blutes sind bereits von mehreren Autoren aufgestellt und beschrieben worden (HASELHORST und STROMBERGER 12, PRYSTOWSKY und Mitarbeiter 17, HELLEGERS und SCHRUEFER 13, WULF 30). Alle Kurven wurden durch Nabelschnurblutuntersuchungen gewonnen.

Schon 1916 stellte YLLPÖ (31) fest, daß Neugeborenenblut auch normalerweise azidotischer ist als Erwachsenenblut. Die Normalwerte liegen zwischen pH 7,28 und 7,35. Er wies nach, daß es sich fast nur um metabolische Azidosen handelt. Andere Untersucher (28) bestätigten diese Angaben. SALING (23,24) zeigte durch seine Untersuchungen am menschlichen Fetus, daß der pH-Wert während lebensbedrohlicher Zustände, hervorgerufen durch Störungen im Säure-Basen-Haushalt, absinkt.

ADAMSONS und Mitarbeiter (1) beschrieben einen Abfall der pH-Werte während einer Asphyxie, die sie an Rhesusaffenfeten künstlich erzeugt hatten. Dasselbe Phänomen beobachteten DAWES und Mitarbeiter (9), sowie CASSIUS und Mitarbeiter (5) während ihrer Versuche, die sie an Lamm-Feten intrauterin durchführten.

Beim Vorliegen hochgradiger Azidosen ist der Fet stark gefährdet. Neben anderen Veränderungen mag die dadurch bedingte geringere Sauerstoffsättigung des Blutes eine wichtige Rolle spielen. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, Sauerstoff-Dissoziationskurven bei hochgradigen Azidosen zu konstruieren, da unseres Wissens nach noch keine derartigen Kurven in der Literatur beschrieben wurden. Dieses Arbeitsgebiet hat auch klinisch durch den Routineeinsatz der Mikroblooduntersuchungen während der Geburt in letzter Zeit stark an Bedeutung gewonnen.

2. Eigene Untersuchungen

Für diese Untersuchungen wurde das Blut von 74 Neugeborenen verwendet. Alle Geburten waren komplikationslos. Die Blutproben - jeweils 10 ml - entnahmen wir sofort nach Entwicklung des Kindes aus der Vena umbilicalis. Zur Gerinnungshemmung füllten wir vorher den Totraum der Glasspritze mit Heparin auf. Auf die Zugabe von Natriumfluorid zur Verhinderung der Autooxydation konnte verzichtet werden, da wir das Blut rasch verarbeiteten. Zur Herstellung der Azidosen nahmen wir blutisotone Ammoniumchloridlösung, die auch als Tropfinfusion zur Behandlung von Alkalosen Verwendung findet. Die NH_4Cl -Lösung wurde jeweils kurz vor der Zugabe frisch angesetzt; 8,3 g Substanz auf 1000 ml Aqua bidest.

Das Blut wurde 20 Min. durch Schütteln vermischt, damit sich ein konstanter pH-Wert einstellte. Die Zeit war in Vorversuchen festgestellt worden. Anschließend wurden durch kurzdauerndes Zentrifugieren Zellen und Plasma locker getrennt. Wir nahmen soviel überstehendes Plasma ab, wie NH_4Cl -Lösung zugegeben worden war, um den Hb-Gehalt wieder auf seinen Ausgangswert zu bringen. Anschließend vermischten wir die Erythrozyten wieder mit dem Plasma und teilten das so gewonnene azidotische Blut zur Doppelbestimmung in zwei Teile.

Für einen Untersuchungsgang lagen jetzt 5 ml Untersuchungsmaterial vor. Drei ml wurden abgenommen und im Kugeltonometer von LAUE (16) 15 Min. bei 37°C äquilibriert. Um reine metabolische Azidosen zu erlangen, verwendeten wir hierfür nur Sauerstoff-Stickstoff-Gemische. Die Gasgemische, die zur Äquilibrierung des Blutes verwendet wurden und damit den Sauerstoff-Druck festlegten, sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Der atmosphärische Druck beträgt hierbei 760 mm Hg. Tägliche Luftdruckschwankungen haben wir durch Korrektur berücksichtigt.

Der Partialdruck eines Gases in einem Gasgemisch errechnet

sich nach folgender Formel:

p (in mm Hg) =

$$\frac{\text{Luftdruck (in mm Hg)} - \text{Wasserdampfdruck}}{100} \text{ Vol } \% \text{ Gas}$$

Tabelle 1
Äquilibrier - Gasgemische

Nr.	% O ₂	% N ₂	pO ₂ (mm Hg)
1	0,45	99,55	3,2
2	1,07	98,93	7,6
3	2,31	97,69	16,4
4	3,38	96,62	24,0
5	4,66	95,34	33,1
6	6,28	93,72	44,6
7	10,20	89,80	72,4

Die Gasgemische wurden mit dem Mikro-Gasanalysenapparat nach Scholander (Eschweiler) analysiert. Es wurde unter streng anaeroben Kautelen gearbeitet. Für verschiedene Bestimmungen entnahmen wir jetzt dem Tonometer Blutproben.

- a) Zur pH-Wert-Bestimmung wurden 0,1 ml Blut in eine Glas-Kapillare eingebracht und anschließend beide Enden verschlossen. Nach ca. 5 Min. nahmen wir die Messung vor.
- b) Auf die gleiche Art entnahmen wir Blut zur Sauerstoff-Druck-Bestimmung, dessen Wert wir nach ca. 10 Min. gemessen haben. Wir nahmen die Bestimmung vor, um eine Kontrolle zu haben, obwohl durch das Äquilibrieren mit einem bestimmten Gasgemisch der pO₂-Wert schon gegeben war.
- c) Zur Bestimmung der O₂-Sättigung wurden ca. 1,5 ml Blut in eine Glasspritze aufgezogen. Im Totraum der Spritze und in der Kanüle befand sich bereits äquilibriertes Blut, da vorher schon dem Tonometer etwas Blut entnommen und mit der Nadel nach oben gerichtet ausgespritzt

worden war. Die Glasspritze war vorher auf 37°C erwärmt worden. Die Temperaturkonstanz sollte so dem Blut erhalten bleiben; die Messung des O₂-Gehaltes wurde sofort vorgenommen.

- d) Mit dem Rest des Blutes wurde der Hb-Wert photometrisch (Eppendorf) bestimmt. Die Sauerstoffkapazität wurde zum Vergleich mit der Messung (s. unten) nach folgender Formel errechnet: Hb-Wert mal 1,34. Außerdem wurde der Hämatokritwert durch Zentrifugieren bestimmt, um eine Bestätigung dafür zu haben, daß durch die Behandlung, die das Blut erfahren mußte, keine Hämolyse aufgetreten war.

Von den 5 ml Ausgangsmaterial waren noch 2 ml vorhanden. Diese wurden 15 Min. bei 37°C mit feuchtigkeitsgesättigter Luft äquilibriert. Das jetzt vollständig mit Sauerstoff gesättigte Blut wurde - wie unter c) beschrieben - dem Tonometer entnommen und sofort der Bestimmung der O₂-Kapazität zugeführt.

Aus den Werten der O₂-Sättigung und der O₂-Kapazität wurde (jeweils nach Abzug des physikalisch gelösten O₂) die prozentuale O₂-Sättigung nach folgender Formel errechnet:

$$\frac{\text{aktueller O}_2\text{-Gehalt} \times 100}{\text{O}_2\text{-Kapazität}} .$$

Die in einem ml Blut physikalisch gelöste Menge Sauerstoff errechnet man nach der Gleichung

$$\text{ccm O}_2 = 0,023 \frac{p\text{O}_2 \text{ (mm Hg)}}{\text{Luftdruck}} .$$

Der eben beschriebene Untersuchungsgang wurde zur Doppelbestimmung mit der zweiten Hälfte des abgenommenen Blutes noch einmal durchgeführt. Das Blut hatte während der Dauer der ersten Messung in einem Kühlschrank gelagert (+ 4°C).

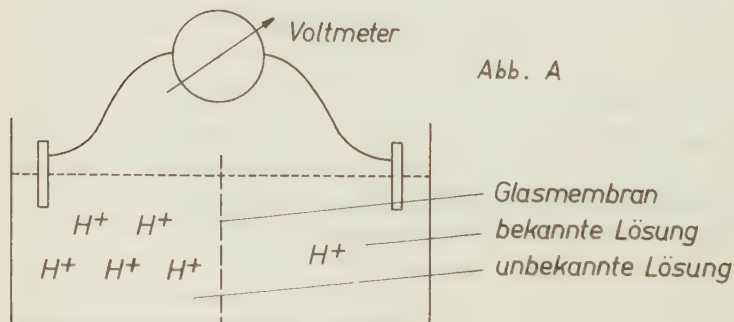
A) Methodik

a) pH-Messung

1. Prinzip
2. Eichung und Messung

1. Die Messungen wurden elektrometrisch mit einer Glaselektrode vorgenommen. Es wurde die pH-Meßapparatur für Mikroblutproben nach SALING-TUROWSKI (20) verwendet.

Das Prinzip der Glaselektrode beruht auf folgenden Gegebenheiten (SCHWAB 26, SCHWAB und WISSER 25, BARTELS und Mitarbeiter 4, KRAATZ 14): Eine dünne Membran einer bestimmten Glassorte (Titan-, Uran- oder Lithiumglas) hat die Eigenschaft eines Diaphragmas, das nur für Wasserstoffionen durchlässig ist. Diese Membran trennt zwei Lösungen, die je einen anderen pH-Wert besitzen. Der pH-Wert der einen Lösung ist bekannt, der der zweiten nicht. Taucht man nun in beide Lösungen je eine Elektrode ein und verbindet die Elektroden über ein Meßgerät (Millivoltmeter), so zeigt dieses eine Potentialdifferenz an, die von dem pH-Unterschied der beiden Lösungen abhängt. Die Größe der Potentialdifferenz gibt den pH-Wert der unbekannten Lösung; das heißt, die Lösung mit unbekannter H^+ -Ionenkonzentration wird an einer Lösung mit bekannter H^+ -Ionenkonzentration bestimmt (s. Abb. A).



2. Zur Eichung der Glaselektroden-Meßkette wurden vier Eichpuffer, das sind Lösungen bekannter H^+ -Ionenkonzentrationen, verwendet. Diese Puffer wurden selbst aus Merck Art. Nr. 6587 (m/15 Na_2HPO_4) und aus Merck Art. Nr. 4875 (m/15 KH_2PO_4) hergestellt (s. Tab. 2). Sie entsprechen den von BARTELS und Mitarbeitern (4) angegebenen Werten. Bei der hier verwendeten pH-Meßapparatur sind sie günstiger als die von SCHWAB (26) korrigierten Hastings-Sendroy-Puffer.

Zur Eichung verwendete 1/15 m Phosphat-Puffer (Tabelle 2)

pH bei	Menge in ml um 100 ml Pufferlösung herzustellen	
37°C	Na_2HPO_4	KH_2PO_4
6,823	52,0	48,0
6,890	56,0	44,0
6,993	62,0	38,0
7,315	78,0	22,0

Vor und nach jeder pH-Bestimmung wurde die Eichkurve durch Messung eines Puffers kontrolliert. Die Meßwerte wurden direkt von einem Anzeigegerät abgelesen.

b) pO_2 -Messung

1. Prinzip
2. Eichung und Messung

1. Die pO_2 -Messungen wurden mit dem Combi-Analysator (Eschweiler) vorgenommen. Die Bestimmung erfolgte hier polarographisch nach dem Prinzip von CLARK mit Hilfe einer kunststoffüberzogenen Platinelektrode. Die auf 37°C thermostatisierte Meßkammer ist mit einem magnetischen Rührwerk ausgestattet. In der Meßkammer laufen folgende Vorgänge ab (GLEICHMANN und LÜBBERS 10, SCHWARZ 27): An die Platin-

Elektrode wird eine negative Spannung angelegt. Da die an einer kathodisch belasteten Elektrode im Elektrolyten verursachten Reaktionen immer Reduktionen sind, wird der an der Oberfläche der Elektrode befindliche Sauerstoff über H_2O_2 zu H_2O reduziert. Dabei entstehen Hydroxylionen. Die Bruttoformel für die Gleichgewichtseinstellung lautet: $\text{O}_2 + 4\text{e} + \text{H}_2\text{O} = 4\text{OH}^-$. An der Oberfläche der Elektrode befindet sich eine sehr dünne O_2 -arme Schicht. Hier herrscht ein Konzentrationsgefälle für Sauerstoff, das von der Elektrolytlösung (= Blut) zur Elektrodenoberfläche hin abnimmt. Sauerstoff-Moleküle diffundieren durch diese Schicht hindurch, weshalb diese Schicht auch Diffusionsschicht und der Strom der O_2 -Moleküle Diffusionsstrom genannt werden. Bei einer höheren Spannung nimmt der Diffusionsstrom zu. Bei einer bestimmten optimalen Spannung (500 - 600 mVolt) erreicht die herandiffundierende Sauerstoffmenge einen Höchstwert, und zwar, wenn in jedem Augenblick alle an der Elektrode eintreffenden O_2 -Moleküle reduziert werden. Die O_2 -Konzentration an der Elektrodenoberfläche ist also praktisch gleich Null. Es fließt jetzt der für die O_2 -Reduktion maximale Strom, der sogenannte Diffusionsgrenzstrom. Auch durch Anlegen einer höheren Spannung würde man nicht erreichen, daß mehr O_2 -Moleküle in kürzerer Zeiteinheit durch die Diffusionsschicht diffundieren. Der Diffusionsgrenzstrom nimmt mit dem O_2 -Gehalt einer Lösung zu und ist dem Sauerstoffdruck in der Lösung proportional, da die Größe der Diffusion von der Größe des O_2 -Konzentrationsgefälles abhängt. Man läßt die Kathode ständig im Potentialbereich des Diffusionsgrenzstromgebietes arbeiten.

2. Geeicht wurde das Gerät durch Aufstellen einer Gas- und einer Bluteichkurve. Die Eichgasgemische wurden so gewählt, daß sie den zu erwartenden O_2 -Drucken in etwa entsprachen. Dadurch wurde eine höhere Meßgenauigkeit erreicht. Bei der Messung wurden die Werte von einem Anzeigegerät direkt abgelesen.

c) Sauerstoffsättigungsmessung

1. Prinzip

2. Eichung und Messung

1. Die O_2 -Sättigung und die O_2 -Kapazität wurden nach einem elektrochemischen Meßverfahren, dessen Prinzip von TÖDT (29) stammt, durchgeführt. DAMASCHKE und SALING (7,8,21) haben diese Methode in die klinische Laborpraxis eingeführt. Inzwischen ist von den beiden Autoren insofern noch eine Verbesserung vorgenommen worden, als nunmehr die weit stabilere Clarc-Elektrode, also eine kunststoffüberzogene Platin-Elektrode, verwendet wird. Die Gegenelektrode besteht aus $Ag/AgCl_2$. Elektrochemisch laufen hier bei der Messung dieselben Vorgänge ab, wie sie bei der pO_2 -Bestimmung beschrieben wurden. Die Pt-Elektrode befindet sich in einer luftdicht abgeschlossenen, vollständig mit Elektrolytlösung gefüllten Meßkammer. Die Elektrolytlösung ist blutisotonisch und mit Kohlenmonoxyd (CO) gesättigt, somit frei von Sauerstoff. Wird jetzt das Blut in die Meßkammer gegeben, verdrängt das CO auf Grund seiner 300 mal größeren Affinität zu Hb den Sauerstoff aus seiner Verbindung; der Sauerstoff kommt in Lösung. Es kommt zu einem Stromanstieg, der dem O_2 -Gehalt der Lösung direkt proportional ist. Damit die freiwerdenden OH^- -Ionen das pH-Milieu nicht beeinflussen, enthält die Elektrolytlösung Puffersubstanzen. Die Meßkammer ist auf $37^\circ C$ thermostatisiert. Ein Rührer sorgt für kräftige und gleichmäßige Durchmischung, um einen konstanten Grenzdifusionsstrom zu gewährleisten.

2. Geeicht wird (21) mit luftgesättigtem, bidestilliertem Wasser. Der O_2 -Gehalt von luftgesättigtem Wasser ist bekannt: Bei $37^\circ C$ und 750 mm Hg enthält ein ml H_2O 6,7 gamma O_2 (1 gamma $O_2 = 0,7 \text{ mm}^3 O_2$). Der Ausschlag des Mikroamperemeters, der nach Zugabe von 1 ml Eichlösung abgelesen wird, entspricht 6,7 gamma O_2 .

Die Berechnung des Blut- O_2 -Gehaltes ist einfach. Beispiel:

1 ml Eichlösung (6,7 gamma O_2) ergibt einen Ausschlag von 2,3 nA (= Nonoampere). 1,0 ml Blut ergeben 74 nA. Das entspricht einem O_2 -Gehalt von 216 gamma (= aktueller O_2 -Gehalt). 1,0 ml des gleichen Blutes, das mit feuchtigkeitsgesättigter Luft von 37°C äquilibriert wurde, ergeben einen Ausschlag von 92 nA = 268 gamma (O_2 -Kapazität). Nach Abzug des jeweils physikalisch gelösten Anteils ergibt der aktuelle O_2 -Gehalt dividiert durch die Kapazität mal 100 die O_2 -Sättigung = 80,5 %.

B) Ergebnisse:

Die Ergebnisse der sieben Versuchsreihen mit insgesamt 244 Doppelbestimmungen sind in Tab. 3 zusammengestellt. Die Spalten 1 und 7 geben Vergleichswerte der O_2 -Drucke, die einmal durch die Äquilibrier-Gasgemische bestimmt waren (1) und zum anderen direkt im Blut bestimmt wurden (7). Die Spalten 4 und 5 zeigen zum Vergleich die Werte der O_2 -Kapazität-Bestimmung, die auf zwei verschiedene Arten ermittelt wurden: a) durch polarographische Bestimmung im Blut, und b) indirekt durch den Hb-Wert (6). Die Hämatokritwerte der Spalte 8 sollen lediglich zeigen, daß das Blut nicht hämolytisch war. In Spalte 2 und 3 sind der gemessene pH-Wert ($\pm 0,02$) und die gemessene O_2 -Sättigung (in Prozenten) aufgezeichnet.

Tabelle 3

Ergebnisse der aus den Versuchen gewonnenen Werte:

- Spalte 1: pO_2 (in mm Hg)
- Spalte 2: pH-Wert
- Spalte 3: O_2 -Sättigung in Prozenten
- Spalte 4: O_2 -Kapazität in Vol.% (gemessen)
- Spalte 5: O_2 -Kapazität in Vol.% (errechnet)
- Spalte 6: Hb-Wert in g%
- Spalte 7: pO_2 -Wert (gemessen)
- Spalte 8: Hämatokrit

1	2	3	4	5	6	7	8
<u>1.te Versuchsreihe</u>							
3,2	7,40	4,5	20,44	20,63	15,4	3,6	55
3,2	7,00	1,8	21,78	21,59	16,1	3,4	58
3,2	6,90	1,4	21,30	21,28	15,8	3,1	57
3,2	6,80	1,1	21,71	22,09	17,0	3,1	64
3,2	6,70	0,8	19,09	18,74	13,9	3,2	39
3,2	6,60	0	20,84	20,38	15,2	3,0	53
<u>2.te Versuchsreihe</u>							
7,6	7,40	12,3	21,98	22,39	16,7	7,2	62
7,6	7,00	4,3	21,16	21,04	15,7	7,3	56
7,6	6,90	3,1	22,34	21,70	16,2	8,0	59
7,6	6,80	2,0	20,43	19,96	14,9	8,1	49
7,6	6,70	1,4	21,38	20,77	15,5	7,6	56
7,6	6,60	0,9	20,41	21,18	15,8	7,4	57
<u>3.te Versuchsreihe</u>							
16,4	7,40	39,4	18,90	19,18	14,3	16,5	44
16,4	7,00	13,5	21,30	21,59	16,1	16,7	58
16,4	6,90	9,6	21,04	21,30	15,9	16,4	57
16,4	6,80	6,5	22,95	22,23	16,6	16,8	61
16,4	6,70	4,9	21,14	20,63	15,4	16,5	55
16,4	6,60	3,1	22,10	21,82	16,3	16,9	60
<u>4.te Versuchsreihe</u>							
24,0	7,40	59,6	21,21	21,04	15,7	24,4	57
24,0	7,00	26,6	20,84	20,90	15,6	23,8	57
24,0	6,90	20,6	19,71	19,56	14,6	24,1	47
24,0	6,80	15,0	22,06	21,98	16,4	24,1	60
24,0	6,70	11,1	22,82	22,64	16,9	24,3	63
24,0	6,60	7,5	23,53	23,32	17,4	24,3	66

Fortsetzung der Tabelle:

1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---

5.te Versuchsreihe

33,1	7,40	77,5	21,71	21,82	16,3	33,0	60
33,1	7,00	46,0	21,11	21,18	15,8	33,4	57
33,1	6,90	36,3	21,20	21,18	15,8	33,5	57
33,1	6,80	28,9	18,35	18,21	13,6	33,2	35
33,1	6,70	22,4	19,37	19,70	14,6	33,1	47
33,1	6,60	17,1	23,12	22,64	16,9	33,2	64

6.te Versuchsreihe

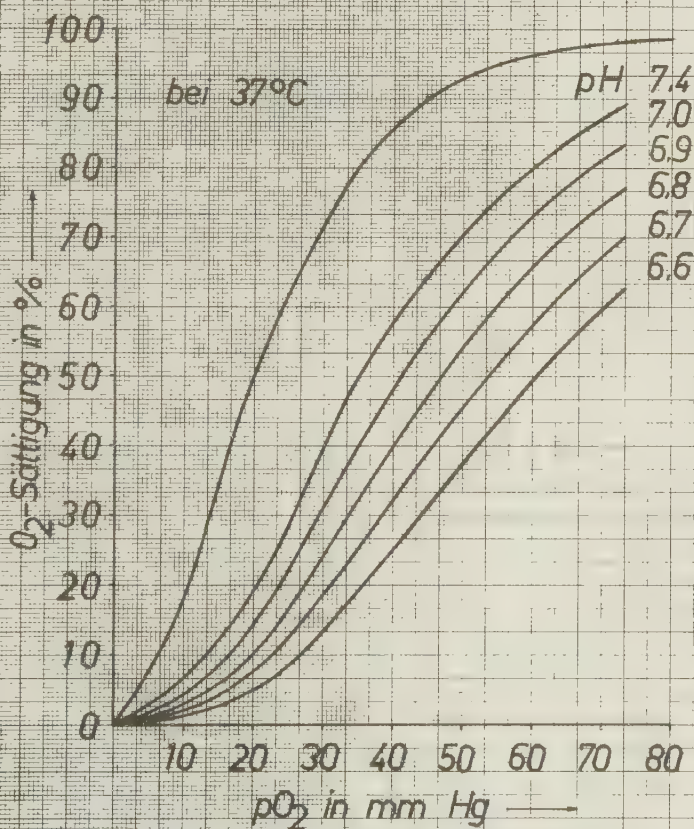
44,6	7,40	90,2	21,51	21,43	16,0	44,8	58
44,6	7,00	64,8	19,64	19,96	14,9	45,3	49
44,6	6,90	56,4	20,13	20,63	15,4	45,0	55
44,6	6,80	46,5	21,25	21,18	15,8	44,4	57
44,6	6,70	38,4	21,34	21,98	16,4	44,6	60
44,6	6,60	30,6	22,52	22,39	16,7	44,8	62

7.te Versuchsreihe

72,4	7,40	98,5	21,12	21,18	15,8	72,0	57
72,4	7,00	88,7	19,60	19,84	14,8	72,5	49
72,4	6,90	83,2	21,13	21,43	16,0	72,6	58
72,4	6,80	76,6	20,90	24,04	15,7	72,4	56
72,4	6,70	69,0	19,81	20,05	15,3	72,4	52
72,4	6,60	61,5	20,24	20,78	15,5	71,9	54

Aus den Beziehungen zwischen dem Sauerstoffdruck (Spalte 1) und der chemisch an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoffmenge (Spalte 3) wurden die Dissoziationskurven für verschiedene pH-Werte (Spalte 2) konstruiert (Abb. 2). Bei Feten spricht man von Azidosen, wenn pH-Werte unter 7,2 vorliegen, hochgradige Azidosen beginnen bei Werten unter 7,00 (20). Um einen Vergleich mit Normalblut zu ha-

Abb. 2: Sauerstoffbindungskurven bei ver-
schiedenen pH-Werten



ben, wurde auch eine Kurve für den pH-Wert 7,40 ermittelt. Diese Kurve kann mit denen anderer Autoren verglichen werden.

3. Diskussion

Die Werte dieser Sauerstoffdissoziationskurven sind mit den z.Zt. genauesten und modernsten Apparaturen ermittelt worden. Beim Vergleich der Kurve des pH-Wertes 7,40 mit der, die von PRYSTOWSKY (17) aufgezeichnet worden ist, ergibt sich weitgehend Übereinstimmung. Von anderen Autoren wurden teilweise davon abweichende Kurven ermittelt, aber diese Untersucher verwandten meistens ältere und ungenaue Meßmethoden, speziell bei der Sauerstoffsättigungsmessung.

HELLEGGERS und SCHRUEFER (13) haben eine Formel aufgestellt, mit der es möglich ist, die O_2 -Spannung aus der bekannten O_2 -Sättigung und dem bekannten pH-Wert zu berechnen. Die Formel lautet:

$$1) \log pO_2 = K_1 - K_2 pH + K_3 \log \frac{S}{100 - S}$$

Für fetales Blut ist $K_1 = 5,748 (\pm 0,012)$, $K_2 = 0,601 (\pm 0,011)$ und $K_3 = 0,389 (\pm 0,014)$. Damit man auch aus den jeweils zwei anderen Werten den dritten errechnen kann, haben wir die Formel nach pH und S aufgelöst:

$$2) pH = \frac{1}{K_2} (K_1 + K_3 \log \frac{S}{100 - S} - \log pO_2),$$

$$3) S = \frac{100 \times 10^a}{100 + 10^a}; \quad a = \frac{1}{K_3} (\log pO_2 - K_1 + K_2 pH).$$

Diese Formeln wurden an den O_2 -Bindungskurven geprüft, und dabei wurde bei ansteigender Azidose bis zu einem pH-Wert 6,90 weitgehend Übereinstimmung gefunden. Bei pH = 6,80, 6,70 und 6,60 muß man an die äußersten Grenzen der Variations-Koeffizienzen gehen, um die Formeln im wesentlichen gelten zu lassen.

Da im klinischen Labor die pH- und pO_2 -Bestimmungen relativ schnell durchgeführt werden können, kann man mit Hilfe der Formel 3) sehr schnell die Sauerstoff-Sättigung ausrechnen, sie aber auch aus den oben aufgezeichneten Kurven ablesen. Die O_2 -Bindungskurven geben nicht nur einen Einblick in die Physiologie des fetalen Blutes. Sie haben vielmehr auch einen praktischen Wert, der in entsprechend ausgerüsteten Kliniken genutzt werden kann, d.h. sie helfen die Diagnostik erweitern und zeigen auch auf, welche therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden können.

Durch die neuen Untersuchungsmethoden (Mikroblutentnahmen am Feten), die von SALING (22,23,24) in die Geburtshilfe eingeführt worden sind, ist es möglich, das Kind unter der Geburt besser als es früher möglich war zu überwachen. Werden unter der Geburt vom vorangehenden Teil des Kindes Blutproben entnommen, so können pH-, O_2 -Sättigungs- und pO_2 -Bestimmungen erfolgen. Mit Hilfe dieser Werte kann man einen eventuellen Gefahrenzustand des Kindes erkennen. Der Fet hat, wie oben angeführt wurde, ohnehin schon eine leichte Disposition zur Azidose. Er kann (23,24) unter der Geburt durch mangelhafte O_2 -Versorgung (Nabelschnurkomplikationen, plazentare Störungen) und dadurch bedingte stärkere anaerobe Glykolyse, sowie durch CO_2 -Anstieg in den Zustand einer Azidose hineinkommen. Die zunächst noch kompensierte Azidose dekompenziert, wenn die natürlichen Puffersubstanzen aufgebraucht sind. Aus der Abb. 2 ist ersichtlich, daß durch die steigende H^+ -Ionenkonzentration die O_2 -Versorgung des Feten immer schlechter werden muß. Es stellt sich ein circulus vitiosus ein; eine stärkere Glykolyse wird induziert, die wiederum eine noch stärkere Säuerung des Blutes bedingt. Es erscheint klar, daß, wenn hochgradige Azidosen von pH = 6,9 bis 6,8 eingetreten sind, höchste Gefahr für das Kind besteht.

Betrachten wir an einem Beispiel die reduzierte O_2 -Versorgung: Bei einem $pO_2 = 20$ mm Hg und einem pH = 7,00 beträgt

die O_2 -Sättigung nur 19,5 %. Sinkt der pH-Wert um weitere 0,10 ab, beträgt die O_2 -Sättigung nur noch 14,5 % (s. Abb. 2), d.h. der Fet hat ein weiteres Viertel seines an das Hb gebundenen Sauerstoffs verloren. Hier wird die große Gefahr der Hypoxämie und Hypoxie durch die Azidose deutlich. (Die durchschnittliche O_2 -Sättigung liegt bei ungestörten Verhältnissen zwischen 30 und 40 % im Schädelkreislauf, bei pO_2 -Werten von 20 bis 25 mm Hg.)

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Zustand einer fortgeschrittenen Azidose ergriffen werden können, bestehen darin, dem Frischgeborenen Puffersubstanzen zu injizieren. Es wird eine Normalisierung der H^+ -Ionenkonzentration in Gang gebracht und dadurch die O_2 -Aufnahmefähigkeit des Blutes erhöht. Nach SALING (20) sind hierzu besonders Tris-Puffer und Natriumbicarbonat geeignet, weniger Na-Lactat, da bei jeder Neugeborenenazidose bereits Milchsäureüberschuß vorliegt. Man gibt am besten Trispufferkonzentrat und 10 %ige Glukoselösung im Verhältnis 1 : 5 gemischt. SALING empfiehlt deshalb so hochprozentige Pufferlösungen, um eine Volumenüberlastung des Kreislaufes zu vermeiden; die Zufuhr muß oft schnell erfolgen. Am einfachsten infundiert man über einen Katheter in die Umbilikalvene. Über einen Aortenkatheter kann man kleine Blutproben entnehmen und die Blutwerte kontrollieren.

Eine weitere Maßnahme, die Asphyxie des Frischgeborenen zu verhindern, ist die Intubation mit anschließender O_2 -Wechseldruckbeatmung.

Um diese Möglichkeiten jedoch ausschöpfen zu können, muß der Geburtshelfer, will er auch schwere Azidosen vermeiden, die Geburt so schnell wie möglich, zumeist operativ, beenden.

Der bei der Überwachung des Kindes im Bereich der Geburtshilfe am meisten interessierende Teil der O_2 -Bindungskurven liegt bei pO_2 -Werten bis zu 40 mm Hg. Höhere O_2 -Span-

nungen sind unter der Geburt (SALING 24) oder nach dem Partus (SALING 24, WULF 30) nicht gemessen worden. Ungefähr bei 40 mm Hg liegt die kritische arterielle O_2 -Spannung des Erwachsenen (Nervenzellen). Da beim Feten oft bedeutend niedrigere Werte gemessen werden, ohne daß danach Nervenzellschäden auftreten, zeigt sich die Sonderstellung deutlich an.

4. Zusammenfassung

Sauerstoff-Dissoziationskurven des normalen Erwachsenenblutes sind schon 1909 von BARCROFT aufgestellt worden.

Fetale Erythrocyten haben eine etwas andere chemische Konstitution und zeigen vom Erwachsenenblut abweichende Eigenschaften. Darum müssen entsprechende Dissoziationskurven einen anderen Verlauf nehmen. Da es jetzt möglich ist, auch von Feten Blutproben zu entnehmen, ist es von Interesse, auch pathologische Zustände, wie es z.B. Azidosen sind, beurteilen zu können.

Mit Hilfe moderner Meßmethoden wurden deshalb O_2 -Dissoziationskurven des fetalen Blutes bei hochgradigen Azidosen aufgestellt. Die Grundprinzipien der angewendeten Meßverfahren wurden kurz erläutert. Anhand der Kurven konnte gezeigt werden, daß die Sauerstoffversorgung des Feten während einer ansteigenden Azidose äußerst kritisch wird. Die dadurch drohende Asphyxie kann vom Geburtshelfer in einer optimal eingerichteten Klinik durch neue diagnostische Hilfsmittel erkannt werden.

Durch rechtzeitige Geburtsbeendigung und anschließende Zufuhr von Puffersubstanzen in die Nabelschnurvene kann man die Azidose beseitigen und die drohende Asphyxie vermeiden. Mittels laufender Blutentnahmen kann man sich anhand der O_2 -Dissoziationskurven von der besseren Sauerstoffversorgung des Frischgeborenen überzeugen.

5. Schrifttum

1. Adamsons, K.,
R. Behmann,
G.S. Dawes,
M.J.R. Dawkins,
L.S. James,
B.B. Ross:
The treatment of acidosis
with alkali and glucose during
asphyxia in foetal rhesus
monkeys.
J. Physiol. 169 (1963), 697
2. Barcroft, J.:
The respiratory function of
the blood.
Cambridge: Univ. Press 1928
3. Barcroft, J.,
F. Roberts:
The dissociation curve of he-
moglobin.
J. Physiol. 39 (1909), 143
4. Bartels, H.,
E. Bücherl,
C.W. Hertz,
G. Rodewald,
M. Schwab:
Lungenfunktionsprüfungen.
Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1959
5. Cassius, S.,
G.S. Dawes,
J.C. Mott,
B.B. Ross,
L.B. Strang:
The vascular resistance of the
foetal and newly ventilated
lung of the lamb.
J. Physiol. 171 (1964), 61
6. Clara, L.C.,
R. Wolf,
D. Granger,
Z. Taylor:
Continuous recording of blood
oxygen tensions by polarography.
J. appl. Physiol. 6 (1953), 189
7. Damaschke, K.,
E. Saling:
Neue klinische Methode zur Mes-
sung des im Blut gelösten und
gebundenen Sauerstoffes auf elek-
trochemischem Wege.
Klin. Wschr. 37 (1959), 826

8. Damaschke, K.,
E. Saling: Vergleichende Messungen des Blut-Sauerstoffgehaltes mit der van Slyke- und der elektrochemischen Methode.
Klin. Wschr. 39 (1961), 265
9. Dawes, G.S.,
J.C. Mott,
H.J. Shelley,
A. Stafford: The prolongation of survival time in asphyxiated immature foetal lambs.
J. Physiol. 168 (1963), 43
10. Gleichmann, U.,
D.W. Lübbers: Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platin-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messungen im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271 (1961), 456
11. Haselhorst, G.: Z. Geburtsh. Gynäk. 95 (1929), 400
12. Haselhorst, G.,
K. Stromberger: Z. Geburtsh. Gynäk. 98 (1930), 49
13. Hellegers, A.E.,
J.J.P. Schrufer: Nomograms and empirical equations relating oxygen tension, percentage saturation, and pH in maternal and fetal blood.
Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961), 377
14. Kraatz, L.: Die Glaselektrode und ihre Anwendung.
Wissenschaftl. Forschungsberichte, naturwissenschaftl. Reihe, Band 59, Frankfurt 1950
15. Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960

16. Laué, D.: Ein neues Tonometer zur raschen Äquilibration von Blut mit verschiedenen Gasdrücken. Pflügers Arch. ges. Physiol. 254 (1951), 142
17. Prystowsky, H., A.E. Hellegers, B. Bruns: Fetal blood studies. XIV. Comparative study of the oxygen dissociation curve of nonpregnant, pregnant and fetal human blood. Amer. J. Obstet. Gynec. 78 (1959), 489
18. Rein, H.: Physiologie des Menschen. Springer, Berlin 1941
19. Rossier, P.H., A. Bühlmann, K. Wiesinger: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958
20. Saling, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart 1966
21. Saling, E., K. Damaschke: Neue Mikro-Schnell-Methode zur Messung des Blutsauerstoffes auf elektrochemischem Wege. Klin. Wschr. 39 (1961), 305
22. Saling, E.: Technik der endoskopischen Mikroblutentnahme am Feten. Geburtsh. u. Frauenheilk. 24 (1964), 464
23. Saling, E.: Erstmalige Blutgasanalysen und pH-Messungen am Feten unter der Geburt und die klinische Bedeutung dieses neuen Verfahrens. Arch. Gynäk. 198 (1962), 82

24. Saling, E.: Die Blutgasverhältnisse und der Säure-Basen-Haushalt des Feten bei ungestörtem Geburtsablauf. Z. Geburtsh.Gynäk. 161 (1963), 262
25. Schwab, M., H. Wisser: Zur Methodik der Blut-pH-Messung. Klin. Wschr. 40 (1962), 713
26. Schwab, M.: Die methodischen Grundlagen der Blut-pH-Messung. Klin. Wschr. 36 (1958), 349
27. Schwarz, W.: Zur elektrochemischen Sauerstoffmessung nach F. Tödt. Werkstoffe und Korrosion 6 (1955), 527
28. Spackmann, T., F. Fuchs, N.S. Assali: Acid-base status of the fetus in human pregnancy. Obstet. and Gynec. 22 (1963), 787
29. Tödt, F.: Elektrochemische Sauerstoffmessungen. W. de Gruyter & Co., Berlin 1958
30. Wulf, H.: Der Gasaustausch in der reifen Plazenta des Menschen. Habilitationsschrift, Kiel 1960
31. Yllpö, A.: Hunger- und Intoxikationsazidosis in ihren Beziehungen zueinander. Z. Kinderheilk. 14 (1916), 268

6. Lebenslauf

Am 23. Februar 1940 wurde ich, Rainer Raguse, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Martin Raguse und seiner Ehefrau Gerda, geb. Schäfer, in Berlin geboren.

Von 1946 bis 1952 besuchte ich die 8. Grundschule in Berlin-Tempelhof und anschließend die Eckener Schule (Oberschule wissenschaftlichen Zweiges), wo ich 1960 die Reifeprüfung bestand.

Zum Sommersemester 1960 wurde ich an der Freien Universität in Berlin immatrikuliert. Nach fünf vorklinischen Semestern bestand ich das Physikum und im April 1966 das Staatsexamen.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent in einem Berliner Krankenhaus.

